Aus dem physiologischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses
zu Hamburg-St. Georg (Leiter: Dr. A. Bornstein).

STANFORD UNIVERSITY LIBRARY DEC 4 1913

Ueber

den Einfluss des Schmerzes und der Digitalis auf die Herzarbeit des normalen Menschen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

der

hohen medicinischen Facultät

der

Königlichen Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Rudolf Kauffmann,
Medicinalpraktikant.

Berlin 1912.
Druck von L. Schumacher, N. 4.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/ueberdeneinfluss0000rudo

Aus dem physiologischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses
zu Hamburg-St. Georg (Leiter: Dr. A. Bornstein).

Ueber

den Einfluss des Schmerzes und der Digitalis

auf die Herzarbeit des normalen Menschen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

der

hohen medicinischen Facultät

der

Königlichen Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Rudolf Kauffmann,
Medicinalpraktikant.

Berlin 1912.
Druck von L. Schumacher, N. 4.

No. 49.

Rektoratsjahr 1912/13.

Referent: Prof. Dr. Lüthje.

Zum Druck genehmigt:

Anschütz, z. Z. Dekan.

Sonder-Abdruck aus der Zeitschrift f. exp. Pathologie u. Therapie. 12. Band.

I. Vorbemerkungen.

Unter den drei Faktoren, welche Strömungs- und Druckverhältnisse im thierischen, speciell im menschlichen Kreislauf beherrschen, der Menge und Beschaffenheit des Blutes, der Herzarbeit und der Thätigkeit der Gefässe, ist die Herzarbeit trotz der vielfachen auf sie gerichteten Untersuchungen noch am wenigsten geklärt.

Drei Methoden zur experimentellen Erforschung der Thätigkeit des Herzens stehen dem Physiologen zur Verfügung: die Beobachtung des isolirten überlebenden Thierherzens, die intravital-vivisectionellen und drittens die noch ganz jungen Methoden der intravitalen Herzforschung ohne operative Eingriffe, allein durch Rückschlüsse aus den Ergebnissen der Erforschung seiner äusserlich messbaren Arbeitserfolge.

Von diesen drei Wegen sind die beiden ersten als die nächstliegenden und anscheinend am sichersten zum Ziele führenden am meisten beschritten: auf den Resultaten der operativen Physiologie beruhen heute fast alle unsere Kenntnisse von der Herzarbeit unter normalen, pathologisch und pharmakologisch veränderten Verhältnissen. Dabei sind unsere Vorstellungen über das unversehrt im Körper schlagende Herz, speciell dessen Arbeitsleistungen, durch diese beiden ersten der drei möglichen Methoden nicht zu einer völlig befriedigenden Vollkommenheit gefördert worden. Die Gründe für diese Thatsache liegen klar: Das Herz als ein recht empfindliches Organ, speciell des Warmblüterkörpers, wird in seinen Functionen durch derartig grobe und eingreifende Verletzungen, wie sie in den Untersuchungsmethoden des isolirten oder operativ freigelegten Herzens gegeben sind, so schwer geschädigt, dass eine directe Uebertragung der so gewonnenen Resultate auf das lebende menschliche Herz nur mit grösster Vorsicht möglich ist; z. B. sind am überlebenden Organe die Wirkungen der Gefässe auf das Herz ausgeschaltet; auch am freipräparirten Herzen kann es schon in Folge der Narkose des Thieres zu erheblichen Aenderungen der Reflexe kommen, ja völlige Reflexumkehr kann eintreten.

So drängte die Forschung in der jüngsten Zeit immer mehr auf den letzten der theoretisch gegebenen drei grossen Untersuchungswege, die intravitale ohne operative Eingriffe, und zwar naturgemäss hier am Menschen selbst.

II. Methoden zur unblutigen Messung der Herzarbeit.

Was nun die für die Messung der Herzarbeit beim Menschen in Betracht kommenden Methoden anlangt, so hat zunächst Otfr. Müller[1]) durch eine Art von Tachogramm, wie es zuerst v. Kries zur Registrirung der Grösse und des Ablaufs der Volumschwankungen des Arterienrohres verwandt hat, Schlüsse auf das Herzschlagvolumen ziehen wollen. Die Deutung seiner Versuchsanordnung hat Otfr. Müller nach der Kritik von Bornstein, v. Kries und Christen[2]) sehr geändert und er verweist auf demnächst zu publicirende Versuche, die seine Deutung stützen sollen. Wenn es auch aus verschiedenen Gründen nicht als sehr wahrscheinlich bezeichnet werden kann, dass diese neue Deutung der Otfr. Müller'schen Versuche richtig ist, so soll doch ein endgültiges Urtheil erst abgegeben werden, wenn diese neuen Versuche der Kritik zugänglich geworden sind. Vorläufig muss die Otfr. Müller'sche Methode als zum mindesten ungeklärt bezeichnet werden.

Einen anderen Weg schlägt die Löwy-Plesch'sche[3]) Methode der Messung des Herzschlagvolumens ein. Sie beruht auf der Ueberlegung, dass man bei bekanntem Sauerstoffverbrauch des Körpers in einem bestimmten Zeitraum durch Messung der O_2-Spannung des arteriellen Blutes und des venösen in der Lunge, sowie aus dem respiratorischen Stoffwechsel die Blutmenge, welche den Transport des verbrauchten Sauerstoffs bewerkstelligt hat, berechnen kann. Jedoch hat die Methode, besonders von der Bohr'schen Schule, ablehnende Kritik erfahren, und manche der erhobenen Einwände sind nicht entkräftigt worden.

Auf einer anderen Ueberlegung aufgebaut ist die Methode der Herzschlagvolumbestimmung mit indifferenten Gasen, wie sie von A. Bornstein[4]) angegeben ist. Dieselbe kann in praxi so ausgeführt werden, dass man die Versuchsperson Sauerstoff aus einem Sacke athmen lässt. Es tritt dadurch der in den Organen absorbirte Stickstoff allmählich in den Sack über, indem er vom Blut von den Organen nach der Lungenoberfläche transportirt wird. Es ist klar, dass die Geschwindigkeit der Ausscheidung, ceteris paribus, durch die Grösse des Minutenvolums bestimmt ist. Die Einzelheiten des Verfahrens mit eingehender Begründung sind in der Publication der Methode nachzusehen.

In jüngster Zeit ist von Zuntz[5]), Müller und Makroff noch eine Modification dieser Methode ausgearbeitet worden, durch Athmung eines völlig irrespirablen Gases, nämlich des Stickoxyduls, das Schlagvolumen des Herzens zu bestimmen. Eine ähnliche Modification haben etwas später A. Krogh und Lindhard[6]) durchgeführt; beide Methoden sind wesentlich complicirter und nicht genauer als die Stickstoffmethode.

---

1) Otfr. Müller u. Veiel, Naturforschervers. 1908. — Dieselben, Volkmanns Vorträge. 1910. Nr. 606/608.

2) Diese Zeitschrift. 1911.

3) J. Plesch, Hämodynamische Studien. Diese Zeitschrift.

4) A. Bornstein in Pflüger's Archiv. Bd. 132. S. 307.

5) Zuntz, Müller, Makroff, Zeitschr. f. Balneol. 1911. Bd. 4. No. 14 u. 15.

6) Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 27. S. 100.

Von besonderer Bedeutung sind nun offenbar methodische Untersuchungen über das Herzschlagvolumen und die Herzarbeit beim Menschen für die Pathologie und die Pharmakologie. Haben wir doch für die dem Herzen, speciell dem kranken, innewohnende Kraft keinen besseren Ausdruck als die von ihm in der Zeiteinheit oder bei einer Contraction geleistete Arbeit, in mechanischem Sinne. Klinisch sowohl wie pharmakologisch eröffnen sich hier weite Perspectiven. Ich habe es auf Veranlassung von Herrn Dr. Bornstein unternommen, mit der von ihm geübten Stickstoffmethode der alten, bisher nur am Thiere bearbeiteten Frage nach der Herzarbeit bei Digitalisapplication näher zu treten. Herr Dr. Bornstein war so liebenswürdig, sich selbst als Versuchsperson zur Verfügung zu stellen.

III. Ueber Schlagvolumbestimmung für pharmakologische Zwecke, insbesondere über die Wirkung der Sauerstoffathmung und des Schmerzes.

Ehe ich auf die Resultate meiner Versuche eingehe, muss ich kurz über einige Vorsichtsmaassregeln bei pharmakologischen Versuchen über das Herzschlagvolumen, speciell mit unserer Methode, deren Beobachtung sich uns als nothwendig erwiesen hat, berichten.

Zunächst ist beim Versuch sorgsamste Innehaltung absoluter Körperruhe nothwendig; wie Bornstein nachgewiesen hat, wird das Herzschlagvolumen durch körperliche Arbeit stark vermehrt und können auch scheinbar belanglose Muskelactionen, z. B. Frösteln im kalten Bade, Fehlerquellen abgeben.

Desgleichen ist auf warme Bedeckung der Versuchsperson Wert zu legen, da das Kältegefühl auf der Haut, z. B. des zur Blutdruckmessung entblössten Armes nach früheren Untersuchungen Veränderungen des Blutdrucks zur Folge haben kann.

Auch psychische Ruhe ist, wie bei allen Respirationsversuchen, von grosser Wichtigkeit. Versuche an ungeübten Personen geben stets zu grosse Werthe, und man wird bei jeder neuen Versuchsperson wohl immer eine grössere oder kleinere Anzahl von Vorversuchen verwerfen müssen, ehe man in aufeinander folgenden Versuchen gleiche Resultate findet.

Weiter ist die reine Wirkung der Sauerstoffathmung auf Pulsfrequenz und Blutdruck in Betracht zu ziehen, ehe man an die Kritik pharmakologischer Versuche herantreten kann. Ueber diesen Punkt existiren nur sehr wenige Angaben in der Literatur. In einer Anzahl mit grösster Sorgfalt ausgeführter Versuche von Benedikt und Higgins[1]), sowie neuerdings von Parkinson[2]), constatirten diese Untersucher, ebenso wie früher Quinquaud[3]) und A. Löwy[4]), bei der Mehrzahl ihrer gesunden Versuchspersonen unter dem Einfluss reiner Sauerstoffathmung

1) Americ. Journ. of Phys. 1911. Vol. 28. p. 1.
2) Journ. of Physiol. 1912. Vol. 44. p. 51.
3) C. R. de la société de biolog. 1884. p. 687.
4) Unters. über die Resp. u. Circ.; Berlin. 1895. Hirschwald. S. 143.

eine Abnahme der Pulsfrequenz um ca. 2—4 Schläge in der Minute. Der Blutdruck wurde stets unverändert gefunden. Unsere Normalversuche gaben uns einen gewissen Anhalt über das Verhalten der Pulsfrequenz unserer Versuchsperson; dieselbe sank im Mittel von 67,5 auf 62,2. Diese Werthe scheinen uns jedoch deswegen nicht absolut beweisend für eine thatsächliche Herabsetzung der Pulsfrequenz zu sein, weil die Messungen bei Luftathmung zu Beginn der Ruheperiode angestellt wurden. Wir haben deshalb nach Abschluss unserer übrigen Versuche noch zwei solche angestellt, die uns über diesen Punkt sicheren Aufschluss geben sollten. Die Versuchsanordnung war folgende (etwa analog der Abb. 1 in Pflüger's Arch., Bd. 132, S. 308):

An unser Kreuzrohr schlossen wir 2 Säcke an, einen mit ca. 5, den anderen mit ca. 20 Litern 98proz. Sauerstoffs gefüllt. An dem dritten Kreuzarm befand sich die Kalipatrone zur CO_2-Absorption mit dem sicher abschliessenden Mundstück, welches wir auch in unsern übrigen Versuchen verwandten. Der vierte Kreuzarm war mit Schlauchansatz und Quetschhahn versehen. Nachdem nun die Versuchsperson 5 Minuten lang auf ihrem gewohnten Lager absolute Ruhe bei Luftathmung durch den Mund innegehalten hatte, wurden Blutdruck und Pulsfrequenz festgestellt. Dann wurde der Weg zur Aussenluft verschlossen und der 5-Litersack zur Athmung freigegeben. In diesen wurde nun wie bei unsern anderen Versuchen zur Ermittelung der Residualluft, mehrmals kräftig ein- und ausgeathmet, wodurch eine möglichste Verdünnung des im Lungenraum vorhandenen Stickstoffs erreicht wurde — nach unsern Analysen auf ca. 10 bis 12 pCt. —, und dann nach Verschluss des ersten der grosse Sack geöffnet. In nun folgenden 6 Minuten fast reiner Sauerstoffathmung wurde Pulsfrequenz und Blutdruck abwechselnd, wie vorher, zweimal bestimmt.

Die Resultate setze ich hierher:

Dr. B. 26. 5.	Puls	Blutdruck				Ampl.-Freq.-Prod.
		Syst.	Diast.	Mittel	Ampl.	
3′ Luft	74	121	86	103,5	35	2555
3′ O_2	69	115	85	100	30	2070
6′ O_2	69	120	85	102,5	35	2415
Luft	76	116	86	101	30	2280
27. 5.						
Luft	72	121	86	103,5	35	2310
3′ O_2	72	117	86	101,5	31	2230
6′ O_2	72	116	86	101	30	2160
Luft	76	118	86	102	32	2432

Wir sehen, dass ein nur geringer und nicht regelmässiger Einfluss des Sauerstoffüberschusses auf die Pulsfrequenz und den Blutdruck zu constatiren ist und dürfen somit annehmen, dass die bei unsern Digitalisversuchen gewonnenen Resultate nicht sehr durch Nebenwirkungen der O_2-Athmung veruntreut sind.

Anders dagegen verhielt sich eine zweite jugendliche und an

Respirationsversuche gewohnte Versuchsperson, die uns nachstehende Werthe ergab:

Dr. G. 17. 5.	Puls	Blutdruck				Ampl.-Freq.-Prod.
		Syst.	Diast.	Mittel	Ampl.	
Luft	70	105	70	87	35	2450
3′ O_2	52	103	69	86	34	1768
6′ O_2	53	103	71	87	32	1696
3′ Luft	51	102	68	85	34	1696
6′ „	56	101	70	85	31	1736
9′ „	64	101	70	85	31	1984
11′ „	68	104	68	86	36	2448

Hier ist die Herabsetzung der Pulsfrequenz eine erhebliche: es scheint also jedenfalls gerathen, vor Beurtheilung einer pharmakologischen Versuchsreihe bei jeder Versuchsperson das Verhalten von Puls und Blutdruck bei reiner O_2-Athmung festzustellen.

Sodann hat nach unsern Versuchen der Schmerz einen bemerkenswerthen Einfluss auf die Herzarbeit. Wir fanden bei einigen unserer Digalenversuche ganz besonders hohe Stickstoffwerthe; nachträglich fiel uns auf, dass, wenigstens bei den letzten dieser Versuche, die Injection nicht ganz glatt gelungen war, so dass infolge Austretens von Injectionsflüssigkeit in das Unterhautzellgewebe an der Einstichstelle während des Versuches ein mehr weniger lebhafter Schmerz bestanden hatte. Es lag also für uns die Vermuthung nahe, dass der Schmerz die Ursache der erhöhten Herzarbeit gewesen war; um darüber Gewissheit zu erlangen, machten wir einige Versuche, während welcher die Versuchsperson sich durch kräftiges Anziehen einer Klemmschraube über dem Nagelglied eines Fingers einen ziemlich beträchtlichen Schmerz bereitete. Die Resultate bestätigten uns unsere Annahme; ich stelle dieselben in folgender Tabelle unter unseren Normalwerthen zusammen:

Bemerkungen	I. ccm N i. d. erst. 3′	II. ccm N i. d. erst. 6′	III. IV. Blutdruck		V. VI. Pulsfrequenz	
			Beginn	Ende	Beginn	Ende
normal	36,59	54,95	78—104	78—107	60	58
„	38,13	52,75	78—109	78—106	72	64
„	38,68	51,75	77—109	78—107	68	61
„	36,71	43,51	82—100	77—104	70	66
Mittel	37,54	51,69	91,3		67,5	62,2
Schmerz-V.						
20. 5. „	41,90	60,84	85—122		66	60
21. 5. „	47,20	64,73	83—118	92—125	72	64
22. 5. „	40,06	59,93	78—120	92—129	76	63
23. 5. „	39,23	57,52	83—118	92—123		

Wir sehen aus diesen Zahlen nun in der That, dass Schmerz die Stickstoffausscheidung, d. h. auch das Minutenvolum erheblich zu steigern vermag, dass dabei der Blutdruck steigt und die Pulsfrequenz nicht zunimmt — mithin auch das Schlagvolum vergrössert ist. In folgender Tabelle sind

die zugehörigen relativen Werthe der Herzarbeit, der Schlag- und Minutenvolumina berechnet:

		Min.-Vol. in Versuch von 3′ Dauer	Min.-Vol. in Versuch von 6′ Dauer	Schlag-Vol. 3′	Schlag-Vol. 6′	Herzarbeit pr. Min. 3′	Herzarbeit pr. Min. 6′	H.-A. pro Schlag 3′	H.-A. pro Schlag 6′
1.	Vers. 20. 5.	1,308	1,32	1,185	1,401	1,369	1,619	1,453	1,720
2.	21. 5.	1,682	1,461	1,251	1,454	1,480	1,720	1,487	1,728
3.	22. 5.	1,273	1,291	1,062	1,326	1,648	1,583	1,303	1,627
4.	23. 5.	1,119	1,206	1,057	1,219	1,224	1,413	1,238	1,135

Angesichts der z. Th. auffallend hohen Werthe für die Herzarbeit (1,72 in Vers. 1 und 2, 1,62 in Vers. 2) sei bemerkt, dass in den ersten Versuchen vielleicht unter dem Einfluss der Schmerzempfindung die Athmung etwas vertieft und beschleunigt war, und dass dadurch eine gewisse, nach früheren Untersuchungen von Bornstein jedenfalls nicht allzuhoch zu veranschlagende Erhöhung der Herzarbeit bedingt sein kann. In den letzten Versuchen jedoch wurde eine verstärkte Athmung vermieden, aber auch hier haben wir noch eine beträchtliche Erhöhung der Ausscheidungswerthe und der Herzarbeit zu constatiren. Danach wird man bei allen pharmakologischen Experimenten, bei denen die Einverleibung des Arzneimittels mit Schmerz verbunden ist, z. B. bei schmerzhaften Injectionen auf die von uns festgestellte Wirkung des Schmerzes auf die Herzarbeit Rücksicht zu nehmen haben. Diese Resultate stellen auch eine Stütze dar für die Auffassung, welche die günstige Wirkung der Aetherinjectionen bei Collapsen auf eine reflectorische Herzreizung mitzurückführt.

Was unsere Normalwerthe anlangt, so zeigen dieselben unter sich eine befriedigende Uebereinstimmung. Die Versuche von 3 Minuten Dauer schwanken mit einem maximalen Unterschied von 3 pCt., die 6 Minuten dauernden mit einer Abweichung von 6 pCt. um den Mittelwerth. Nach den sonstigen, an anderer Stelle discutirten, in der Methode liegenden Fehlerquellen ist ein besseres Resultat nicht zu erwarten. Es zeigt aber, dass es jedenfalls Versuchspersonen giebt, bei denen das unter identischen Verhältnissen gemessene Minutenvolum nur sehr geringen Schwankungen unterworfen ist, was im Gegensatz zu den bei der Pleschschen Methode beobachteten grossen Schwankungen, die Schapals[1]) mittheilt, sehr bemerkenswerth ist. Die in unserer Normaltabelle wiedergegebenen Stickstoffwerthe sind erheblich höher, als diejenigen Bornstein's in seiner früheren Publication an der gleichen Versuchsperson festgestellten; diese Differenzen dürften einerseits darauf beruhen, dass das Körpergewicht der Versuchsperson durch Fettansatz zugenommen hat, demgemäss auch die von den Geweben absorbirten N-Mengen, welche ja eine besondere Affinität zum Fettgewebe haben, gestiegen sind. Zweitens sind die damaligen Versuche stets in nüchternem Zustande angestellt worden, sofort nach dem Aufstehen am frühen Morgen an Ort und Stelle, während aus äusseren Gründen unsere neueren Versuche nach dem ersten

1) Diese Zeitschrift. 1912.

Frühstück (Kaffee, Brot und Butter) nach $^1/_4$stündigem Wege zum Laboratorium zur Ausführung gelangten.

Es mag noch bemerkt werden, dass es nicht zulässig ist, aus diesen Zahlen absolute Werthe zu berechnen, wie Krogh und Lindhard[1]) es tun. Es werden nämlich unter den von uns innegehaltenen Versuchsbedingungen noch Stickstoffmengen in die Athemluft ausgeschieden, die nicht aus dem Blute, sondern aus der Lunge selbst stammen. Für vergleichende Werthe ist, wie eine kleine Rechnung zeigt, der so entstehende Fehler relativ gering, will man aber absolute Zahlen berechnen, so müssen nothwendigerweise unmögliche Zahlen resultiren. Will man nach der Stickstoffmethode absolute Messungen vornehmen, so kann man sich z. B. an die von Bornstein (Fortschr. der Mediz. 1912) beschriebene Methodik der kurz dauernden Versuche halten. Berücksichtigt man dies, so stehen die von Krogh und Lindhard nach ihrer modificirten Methode angestellten Versuche in erfreulicher Uebereinstimmung mit denen Bornstein's. Krogh und Lindhard finden durch mittlere körperliche Arbeit eine Vermehrung des Minutenvolums von $2^1/_2$—5 auf 18—21 Liter, Bornstein durch eine mit etwa dem gleichen O_2-Verbrauch einhergehende Arbeitsleistung eine Steigerung auf das 4—8fache, was offenbar das Gleiche bedeutet.

Nach dieser Discussion der Methodik, die uns in aller Ausführlichkeit nöthig erschien, können wir jetzt zur Frage der Wirkung der Digitalis auf den Kreislauf übergehen.

IV. Litteraturübersicht.

Seitdem Blake im Jahre 1839 zum ersten Male unter Digitalis Blutdrucksteigerung beobachtet hatte, und diese Angabe von Lenz und Traube[2]) Bestätigung erfahren hatte, sind zahlreiche Untersuchungen über den Entstehungsmechanismus dieser Erscheinung angestellt worden. Zuerst stellte Böhm[3]) am Froschherzen eine Vergrösserung des Schlagvolums bei Digitalis-Zuleitung fest. Später, 1876, beobachtete Schmiedeberg mit besseren Untersuchungsmethoden ebenfalls am Froschherzen unter dem Einfluss des Digitalins Vergrösserung des Herzschlagvolums, Erhöhung des arteriellen Blutdrucks, im weiteren Verlauf der Vergiftung Herzperistaltik und systolischen Stillstand. Für das isolirte, von Gefässfüllung und secundären Einflüssen unabhängige, in einem künstlichen Kreislauf schlagende Froschherz wurden diese Beobachtungen durch Williams[4]) und Andere bestätigt. Schmiedeberg[5]) und seine Schule führten diese ganz charakteristischen Erscheinungen bei der Digitalisvergiftung des Kaltblüterherzens auf eine Elasticitätsveränderung desselben zurück, und schrieben ausser ihr der Droge keine weiteren Einwirkungen auf den Kreislauf zu.

---

1) l. c.
2) Ges. Beitr. z. Phys. u. Path. Bd. 1. S. 252.
3) Pflüger's Archiv. Bd. 5. S. 153.
4) Arch. f. exp. Pharm. u. Path. 1880. Bd. 13. S. 1.
5) Lehrb. d. Arzneimittellehre. 1895. S. 170.

Erst O. Frank[1]) hat mit einer sehr vollkommenen Versuchsanordnung Beobachtungen gemacht, die ihn veranlassten, vor einer directen Verwerthung am Froschherzen gewonnener Resultate zur Erklärung der Blutdrucksteigerung am gesunden Säugethier und am Menschen zu warnen.

Zuerst für das Warmblüterherz nachgewiesen wurde dieselbe Digitaliswirkung, welche das Froschherz erfährt, von Tschistowitsch[2]) und von Bock[3]) mit seinem bekannten Widerstandsapparat, der das Gefässsystem des Körpers durch einen künstlichen Kreislauf mit einem leicht regulirbaren Widerstand ersetzte.

Am isolirten und nach Langendorff durchbluteten Kaninchenherzen constatirten Hedbom[4]) und nach ihm Mayer und Braun[5]) die Verstärkung der Contractionen beider Kammern.

Mit einer besonders hierzu ausgearbeiteten Durchblutungsvorrichtung, welche völlige Constanz von Temperatur und Durchströmungsgeschwindigkeit garantirte, haben darauf Gottlieb und Magnus[6]) Versuche mit Digitalis am isolirten Katzenherzen angestellt; es gelang ihnen dabei, den Verlauf der Vergiftung auf eine längere Zeit auszudehnen und besonders die Anfangsstadien derselben, die mit Wahrscheinlichkeit dem therapeutischen Stadium am Menschen entsprechen, genau zu beobachten; die Controle der Herzarbeit geschah mittelst Häkchenschreibung; hierbei constatirten auch sie aus ihren Curven eine ausgesprochene, bis zum systolischen Stillstand fortschreitende Verstärkung der Contractionsstellung des Herzens bei gleichzeitiger Vertiefung des diastolischen Fusspunktes der Pulsamplitude und Verlangsamung und Regularisirung des Schlagrhythmus. Zur Feststellung der bei jeder Contraction geleisteten Herzarbeit stellten sie noch besondere Versuche an, und fanden dabei eine Erhöhung derselben auf das 2,3- bis 3,4 fache des Normalen. Damit war die für Froschherzen sicher festgestellte Wirkung der Digitalis auch für das Säugethierherz — wenigstens das isolirte — ebenfalls einwandsfrei bewiesen.

Zugleich aber hatten sich die Angaben gehäuft, welche eine stärkere Gefässwirkung neben der Vermehrung der Herzarbeit in der Digitalisvergiftung verlangten.

Schon Traube[7]) hatte die Blutdrucksteigerung durch Reizung des vasomotorischen Centrums erklären wollen, wurde aber durch Görtz[8]) unter Böhm's Leitung widerlegt, welcher auch nach Durchschneidung des Halsmarkes mit Digitalis Blutdruckerhöhung erzielte. Weiterhin jedoch wurde die Gefässwirkung behauptet auf Grund directer Beobachtung der Gefässe in der Schwimmhaut des Frosches von Galon und Fother-

1) Sitzungsber. d. Ges. f. Morph. u. Phys. München 1897. H. 2.
2) Centralbl. f. Physiol. 1897. Bd. 1. S. 134.
3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898. Bd. 41. S. 158.
4) Ebenda. 1898. Bd. 41. S. 169.
5) Sitzungsber. d. Wiener Akademie. Bd. 108. H. 3.
6) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 51. S. 30.
7) Berl. klin. Wochenschr. 1871. No. 31.
8) Inaug.-Diss. Dorpat 1873.

gill[1]), sowie im Kaninchenohr von Klug[2]). Doch konnte hier auch Austrocknungswirkung vorgelegen haben.

Englische Autoren — Donaldson und Stevens[3]) — haben Durchströmungsversuche an überlebenden Organen angestellt und bei Digitaliszuleitung eine Verringerung der Ausflussgeschwindigkeit beobachtet; dasselbe wurde für überlebende Warmblüterorgane bestätigt von Schäfer[4]), sowie von Kobert[5]) und dessen Schülern, die eine ganze Anzahl Digitalisglykoside auf diese Weise untersuchten.

Zum ersten Male am lebenden Thierkörper prüften das Verhalten der Blutgefässe (in der Digitalisvergiftung) Brunton und Tunicliffe[6]): sie brachten durch Vagusreizung bei normalen und digalenvergifteten Kaninchen das Herz zum Stillstand und controlirten dann die Curve des Blutdruckabfalls; dabei sahen sie diejenige der vergifteten Thiere viel seichter verlaufen, als bei den normalen, woraus sie schliessen durften, dass sich die Gefässe der ersteren in einem stärkeren Contractionszustand befanden.

Weiter controlirte Pick[7]) an Hunden die Blutmenge, von denen bestimmte Gefässgebiete in derselben Zeit vor und nach Einverleibung von pharmaceutischen Agentien durchströmt wurden, und konnte auch auf diesem Wege eine nachher bedingte Gefässverengerung in den meisten Körpertheilen unter Digitalis nachweisen.

Ganz umfassende und ausserordentlich beweiskräftige Versuche über diesen Punkt stammen von Gottlieb und Magnus[8]): sie beobachteten an Hunden vor und nach der Injection von verschiedenen Körpern der Digitalisreihe die der Vena meseraica und femoralis entströmende Blutmenge und controlirten zugleich plethysmographisch das Volumen von Extremität, Milz, Niere und Darm: dabei konnten sie nun auf Grund der gewonnenen Curven die hochgradige contrahirende Wirkung sämmtlicher Digitaliskörper auf alle Gefässprovinzen nachweisen; und zwar konnten sie feststellen, dass diese Wirkung beim Digitoxin eine allgemeine, überall gleich starke ist, bei den übrigen Digitalissubstanzen jedoch im Splanchnicusgebiet so erheblich überwiegt, dass das hier herausgetriebene Blut die etwas weniger von dem Gifte angegriffenen Gefässe der Extremitäten compensatorisch erweitert, und dabei unter Blutdruckerhöhung eine starke Volumzunahme derselben herbeiführt. Das aber nur bei hochgradig toxischen Dosen.

Den Schlussstein in der Untersuchungsreihe über die Gefässwirkung der Digitalis am Warmblüter setzte K. Tigerstedt[9]), indem er unter fortlaufender Aufzeichnung des Blutdrucks das Herzschlagvolumen mittelst einer Tigerstedt'schen Stromuhr, die in die Aorta eingeschaltet war,

1) Galon, Thèse Paris. 1861; Fothergill, Brit. med. Journ. 1871. p. 5.
2) du Bois' Arch. f. Physiol. 1880. S. 471.
3) Journ. of Physiol. 1883. Vol. 4.
4) In S. Ringer and Sainsbury, Med. and Chir. Soc. Transactions. 1884.
5) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 22. S. 177.
6) Journ. of Physiol. 1896. Vol. 20. p. 354.
7) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899. Bd. 42. S. 399.
8) Ebenda. 1902. Bd. 47. S. 138.
9) Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 20. S. 115.

maass und das Verhalten beider miteinander im Vergleich setzte. Dabei fand er das Secundenvolum bei Digitalin- und Strophantusvergiftung nur wenig und keineswegs regelmässig vergrössert, meist nur gleich nach der Injection, während der Blutdruck regelmässig im Laufe der Vergiftung ganz erheblich anstieg und ein Maximum erst erreichte, wenn das Secundenvolum längst zu fallen begonnen hatte, so dass die beiden Curven in der zweiten Hälfte der Vergiftung auseinanderstrebten.

All diese Versuche lassen also als die Hauptursache der Blutdrucksteigerung beim Thiere nicht eine Vergrösserung des Schlagvolums, sondern die Gefässcontraction erkennen.

Wie steht es nun aber mit der Wirkung der Digitalis auf den Menschen, zunächst auf den gesunden, sodann auf den kreislaufkranken; bewirkt sie auch an ihm neben einer Verstärkung der Herzarbeit ausgedehnte Gefässcontractionen? Bei der Uebertragung am Thier auf blutigem Wege gewonnener Resultate auf den Menschen ist, wie schon angedeutet, ja stets die grösste Vorsicht geboten. Auch stellten sich bei der klinischen Beobachtung der Digitaliswirkung bald Thatsachen heraus, die mit den am Versuchsthier gewonnenen Resultaten nicht in Einklang gebracht werden konnten, z. B., dass gerade bei günstiger Beeinflussung eines decompensirten Kreislaufs der Blutdruck keineswegs immer zu steigen braucht, im Gegentheil dabei nicht selten von abnormer Höhe zur Norm herabfällt. Auch schien die bei kräftiger Heilwirkung der Digitalis meist auftretende Diurese im Widerspruch zu stehen mit den Beobachtungen von Gottlieb und Magnus, die eine Contraction der Nierengefässe — allerdings bei relativ viel höheren Dosen — festgestellt hatten.

Bald machte sich daher das Bedürfniss nach experimenteller Erforschung der Digitaliswirkung auf den gesunden und kranken Menschen geltend. Jedoch aus Mangel an geeigneten Methoden zur Messung der Herzarbeit sind bisher nur wenige Untersuchungen in diesem Sinne vorgenommen worden.

So berichten Vagt und Eychmüller[1]) über Versuche mit intravenöser Injection von Digalen und Strophanthus am gesunden und kranken Menschen. Vagt injicirte Studenten mit gesundem Herzen, die auf einem Lehnstuhl in bequemer Haltung zur Ruhe gekommen waren, 1 mg Strophantin intravenös und controlirt danach während $^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunden mittelst des Tachogramms der Art. subclavia die Pulsgrösse, mit dem Plethysmographen am rechten Arm den Contractionszustand der peripheren Gefässe und mit dem Riva-Rocci'schen Apparat den Blutdruck.

Er kommt durch Vergleich seiner Strophanthinversuche mit solchen, bei welchen eine Scheininjection mit leerer Spritze ausgeführt wurde, zu dem Resultat, dass keine Aenderung in dem Contractionszustand und der Reactionsfähigkeit der Gefässe durch Strophanthin hervorgerufen wird. Eine leichte Senkung der Plethysmogrammcurve während der Vorbereitungen zur Injection und beim Einstich zeigte sich sowohl bei den

1) Vagt, Med. Klin. 1909. — Eychmüller, Berl. klin. Wochenschr. 1909. No. 37.

Strophanthin- wie Scheinversuchen, sonst wiesen die Curven im weiteren Verlauf keine für Strophanthin irgendwie charakteristische Veränderungen auf. Auf Grund eben dieser Beobachtungen glaubt Vagt auch an dem Vorhandensein der von Gottlieb und Magnus für das Thier sicher gestellten Blutverdrängung aus dem Splanchnicusgebiet beim Menschen, wenigstens dem normalen, zweifeln zu müssen: eine solche hätte sich unbedingt durch Ansteigen der Plethysmogrammcurve documentiren müssen. Dagegen liest er aus seinen Tachogrammen, die bei Strophanthininjection eine Erhöhung des systolischen Flammenzipfels und eine Verbreiterung des Niveaus bei herabgesetzter Pulsfrequenz zeigten, eine für das Strophanthin charakteristische Zunahme des Schlagvolums und Verstärkung der Herzarbeit ab. Der Blutdruck war in seinen Versuchen, wenn auch mässig, so doch nachweisbar gestiegen.

Auf Grund dieser seiner Versuchsresultate kommt Vagt zu dem Schluss, dass die Blutdrucksteigerung beim gesunden Menschen nach Strophanthininjectionen im Wesentlichen durch Zunahme des Herzschlagvolumens trotz herabgesetzter Pulsfrequenz zu Stande kommt, dass die Gefässweite in der Peripherie unverändert bleibt, und eine ausgedehnte Contraction im Splanchnicusgebiet als unwahrscheinlich bezeichnet werden muss. Diese letzte Annahme glaubt schliesslich Eychmüller[1]) in darauf gerichteten Versuchen, in denen er die Weite der Darmgefässe mittelst einer Rectumpelotte controlirte, sichergestellt zu haben; im übrigen bestätigt er die Vagt'schen Resultate.

Zur Kritik dieser Versuche wird zu berücksichtigen sein, worauf auch Gottlieb und Meyer in ihrem Lehrbuch der experimentellen Pharmakologie hinweisen, dass sehr häufig Proceduren, wie Digalen- und Strophanthininjectionen, Bäder u. dergl., am gesunden Menschen überhaupt nur eine relativ geringere Wirkung hervorrufen können als im vivisectorischen Experimente, zumal an dem unter optimalen Bedingungen arbeitenden Herzen, namentlich wenn man sie mit Aenderungen der Herzarbeit vergleicht, wie sie z. B. durch Muskelarbeit physiologischer Weise verursacht werden. Ausserdem ist 1 ccm (= 1 mg) Strophantinlösung für den Gesunden eine so geringe Dose, dass man kaum von ihr ausgesprochene Wirkung auf Herz und Kreislauf erwarten darf. So erklärt sich wohl ungezwungen das Ausbleiben einer Gefässwirkung bei den Vagt-Eychmüller'schen Versuchen. Aus ihren Tachogrammen vollends, bei der dieser Methode anhaftenden Unsicherheit, bindende Schlüsse auf die Herzarbeit zu ziehen, erscheint kaum zulässig.

V. Eigene Versuche.

In folgender Tabelle nun sind die Resultate, welche wir bei unseren Versuchen mit der Bornstein'schen Stickstoffmethode erhielten: Stickstoffausscheidung, Pulsfrequenz und Blutdruck, zusammengestellt.

Als Normalwert ist der aus unsern Versuchen S. 5 gezogene Mittelwerth angeführt.

Wir injicirten jedesmal 2 ccm Digalen (Digitox. solub. Cloetta) in

1) l. c.

die Vena mediana des rechten Armes; die Blutdruckmanschette befand sich am linken Arm. Für die Beurtheilung unserer Resultate ist es wichtig, dass wir den Versuch erst 5 Minuten nach vollendeter Injection begannen.

Es ist zu bemerken, dass, mit Ausnahme des ersten Males, nur einige Stunden ein vielleicht psychisch bedingter Druck in der Herzgegend gespürt wurde, keinerlei Aenderungen des Befindens sich bemerkbar machten.

	I.	II. ccm N in den ersten 3′	III. ccm N in 6′	IV. Blutdruck Beginn	V. Blutdruck Ende d. V.	VI. Pulsfrequenz Beginn	VII. Pulsfrequenz Ende
	Normal-Mittelwerthe	37.54	51,69	78–107=(91,3)=78–105,2		67,5	62,2
1.	1. 4. 2 ccm Di.	32,60	45,91	78—120	78—120	64	57
2.	3. 5. „	34,41	49,58	80—123	76—125	64	57
3.	8. 5. „	33,97	48,42	83—109	82—113	64	56
4.	13. 5. „	33,28	48,99	81—116	84—118	62	I : 56 II : 58
5.	17. 5. „	36,02	54,86	88—125	87—122	72	I : 60 II : 60
	Digalen-Mittelwerthe	34.04	49,55	81,4–118,6	81,4—119,6	64,4	56,08
				100,2		— 8,32	

Aus einem Vergleich der untereinander gesetzten Stickstoffwerthe — Columne II und III — ergiebt sich zunächst eine deutliche Abnahme derselben in der Digalenreihe gegen den Normalwerth. Während die mittleren Ausscheidungsmengen in den Normalversuchen in den ersten 3 Minuten 37,54 ccm N betrugen, sind in derselben Zeit im Digalenversuch 34,04 ccm Stickstoff zur Ausscheidung gelangt. Desgleichen entsprechen 51,69 ccm des Normalversuchs in den ersten 6 Minuten 49,55 ccm in der Digalenreihe; nur einmal, im Versuch vom 17. Mai ist ein 6 Minutenwerth von 54,86 ccm verzeichnet, also 3 ccm mehr als der Mittelwerth in den Normalversuchen, aber noch innerhalb der oberen Grenze derselben gelegen. Die Erklärung für diesen Ausnahmefall dürfte in der zugehörigen ebenfalls vereinzelt unter den Digitalisversuchen dastehenden hohen Pulsfrequenz von 60 Schlägen pro Minute zu suchen sein. Bringen wir diesen offenbar durch ungewollte Factoren beeinflussten Versuch nicht mit in Anrechnung, so erhalten wir eine noch erheblichere Herabsetzung der Stickstoffausscheidung in den Digitalisversuchen.

Der Blutdruck — Columne IV und V — ist, wie ebenfalls ein Blick lehrt, nicht unbeträchtlich gestiegen, und zwar im Laufe der Versuchsreihe vom Normalwerth 91,3 auf 100,2. Dabei ist der Hauptantheil an der Erhöhung ein dauernder: die jedesmalige Injection bewirkt zuletzt keine beträchtliche Steigerung mehr.

Die Pulsfrequenz zeigt — in Columne VI und VII — eine deutliche Herabsetzung gegen die Norm und zwar im Mittel von 63,7 auf 56,08. Für diese letztere Erscheinung kommt natürlich auch eine directe Pulswirkung der Sauerstoffathmung in Frage, die jedoch, wie unsere Normalversuche zeigen — vergl. auch S. 4ff. —, nur eine geringe ist. Im

Ganzen ist mit einer mittleren Pulsfrequenz von 56,08 der Mittelwerth der reinen Sauerstoffathmung von 62,20 um 6,12 Schläge pro Minute unterschritten.

Zu näherer Analyse der Kreislaufsverhältnisse habe ich für die Digalenversuche, auf 1 als Normalwerth bezogen, die relativen Grössen für die Minuten- und Schlagvolumina, sowie die geleistete Herzarbeit berechnet.

Folgende Tabelle enthält die Resultate:

	I. Min.-Vol. i. d. ersten 3′	II. Min.-Vol. 6′	III. Schlag-Vol. 3′	IV. Schlag-Vol. 6′	V. Herzarbeit pro Schlag 3′	VI. Herzarbeit pro Schlag 6′	VII. Herz-arbeit pro Min. 3′	VIII. Herz-arbeit pro Min. 6′
1.	0,868	0,796	0,971	0,889	1,052	0,965	0,942	0,863
2.	0,916	0,926	1,024	1,034	1,133	1,144	1,014	1,024
3.	0,905	0,884	1,030	1,005	1,100	1,070	0,966	0,944
4.	0,886	0,905	1,008	0,993	1,070	1,090	0,941	1,020
5.	0,959	1,112	1,020	1,181	1,140	1,350	1,076	1,272
	0,907	0,924	1,01	1,02	1,10	1,14	0,988	1,024

Es zeigt sich also zunächst eine wenn auch nicht sehr erhebliche Abnahme des Minutenvolums um ca. 10 pCt. des Normalwerthes; sodann sehen wir die Herzarbeit pro Schlag — Columne V und VI — ebenfalls um etwa 10 pCt. des Normalwerthes gehoben. Alle anderen Mittelwerthe liegen innerhalb der Fehlergrenze, erlauben also keine sicheren Schlüsse über Zu- oder Abnahme gegen die Norm, sämmtlich liegen sie dagegen höher als 1 (mit einer Ausnahme), was eine Abnahme zum mindesten unwahrscheinlich macht.

In unseren Versuchen hat also Digalen ein verringertes Minutenvolum mit herabgesetzter Pulsfrequenz und erhöhtem Blutdruck bei leicht vermehrter Schlagarbeit und nicht veränderter Minutenarbeit zur Folge gehabt. Es ergiebt sich hieraus zunächst, was die Versuche von Gottlieb, Magnus und Tigerstedt für das Thier schon erwiesen haben, dass auch beim gesunden Menschen als eine Hauptwirkung der Digitalis die gefässconstrictorische anzusehen ist. Bei etwas verkleinertem Minutenvolum kann eine Drucksteigerung natürlich nur durch Annahme ausgedehnter Gefässcontractionen erklärt werden. In welchen Körperregionen, ob im Splanchnicusgebiete oder in den peripheren Gefässen, lässt sich aus unseren Daten nicht entscheiden; die Vagt-Eychmüller'schen Plethysmogramme zeigten keine Beeinflussung durch die Digalen-Strophanthininjectionen —, was, wie gesagt, wohl auf einer zu geringen Dosis beruht, und sind deshalb zur Deutung unserer Resultate nicht verwendbar. Das Schlagvolum zeigt keine Abweichung von der Norm, ist jedenfalls nicht zurückgegangen, vielleicht ein wenig erhöht. Die pro Schlag vermehrte Herzarbeit ist bedingt durch den erhöhten Blutdruck bei gleichbleibendem Schlagvolumen. Ob die Herabsetzung der Pulsfrequenz als eine Folge des peripher erhöhten Blutdrucks aufgefasst werden muss, oder

als Ausdruck der für die Digitalis vom Thierversuch her bekannten Vagusreizwirkung, geht aus unseren Versuchen nicht hervor; wir werden wohl nicht fehl gehen, wenn wir das Letztere annehmen.

Die Herzarbeit pro Minute ist dem Normalwerth am nächsten geblieben; dies erklärt sich durch das Zusammentreffen der genannten Arbeitsfactoren: vermindertes Minutenvolum bei erhöhtem Druck.

Ich möchte nun noch einige Versuche anschliessen, die uns ein zum Theil erheblich erhöhtes Minutenvolum geliefert haben. Folgende zwei Tabellen geben die gewonnenen Resultate wieder:

I.

	I.	II. ccm N in den ersten 3′	III. ccm N in 6′	IV. Blutdruck Beginn	V. Blutdruck Ende	VI. Puls Beginn	VII. Puls Ende
	Normal-Mittelwerth	37,54	51,69	78–107–(91,3)–78–105		67,5	62,2
1.	10. 5. 2 ccm Di.	49,13	66,39	75—108	80—114	62	I: 53 II: 56
2.	14. 5. „	53,82	71,65	86—118	111—83 125—88	60	I: 56 II: 54
3.	30. 3. „	39,97	61,76	83—118	92—125	63	55

II.

	I. Min.-Vol. i. d. ersten 3′	II. Min.-Vol. 6′	III. Schlag-Vol. 3′	IV. Schlag-Vol. 6′	V. Herzarbeit pro Schlag 3′	VI. Herzarbeit pro Schlag 6′	VII. Herz-arbeit pro Min. 3′	VIII. Herz-arbeit pro Min. 6′
1.	1,889	1,519	1,573	1,728	1,671	1,83	1,39	1,61
2.	2,079	1,705	1,631	2,011	1,732	2,346	1,00	1,98
3.	1,171	1,354	1,076	1,568	1,167	1,700	1,154	1,468

Von diesen drei Versuchen sind die beiden letzten sicher durch Schmerzempfindung complicirt, die von einer theilweise subcutan ausgeführten Digaleninjection herrührten. Vom ersten Versuch wissen wir dies nicht sicher, da zu dieser Zeit unsere Aufmerksamkeit noch nicht auf die Beeinflussung der Herzarbeit durch Schmerz gerichtet war.

Eine weitere Discussion dieser unreinen Versuche kann wohl unterbleiben.

Ergebnisse:

1. Vorsichtsmaassregeln, welche sich bei der Messung der Herzarbeit mit der N-Methode für pharmakologische Zwecke als nöthig erwiesen haben:
   a) durch O_2-Athmung wird eine geringe Herabsetzung der Pulsfrequenz bei gleichbleibendem Blutdruck bewirkt;
   b) der Schmerz (z. B. bei schmerzhaften Injectionen) bewirkt eine Erhöhung des Minutenvolums, des Blutdrucks und der Herzarbeit.

2. Durch intravenöse Digaleninjectionen am gesunden Menschen wurde bewirkt:
   a) eine Herabsetzung der Pulsfrequenz,
   b) Steigerung des Blutdrucks,
   c) Herabsetzung des Minutenvolums bei gleichbleibendem Schlagvolum,
   d) Erhöhung der Herzarbeit pro Schlag bei gleichbleibender Herzarbeit pro Minute.
3. Diese Versuche sprechen dafür, dass auch beim normalen Menschen eine ausgesprochene Gefässwirkung der Digitalis vorhanden ist.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Aufgabe, Herrn Dr. A. Bornstein für seine Hülfe bei dieser Arbeit meinen Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Geboren als Sohn des Kaufmanns Jakob Kauffmann, evangelischer Confession, zu Hamburg am 9. August 1888, besuchte ich ebenda das humanistische Wilhem-Gymnasium und erlangte an demselben das Zeugniss der Reife zu Michaelis 1906.

Ich studirte alsdann Medicin 3 Semester in Freiburg i. Br., 2 in Kiel, wo ich Ostern 1909 das Physicum bestand; darauf besuchte ich die Universitäten München (1 Semester), Strassburg (1 Semester) und wieder Freiburg i. Br. (3 Semester); hier bestand ich im October 1911 das Staatsexamen. Darauf war ich 2 Monate als Medicinalpraktikant an der medicinischen Klinik in Freiburg beschäftigt, im Anschluss daran 2 Monate an der chirurgischen Poliklinik des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-St. Georg und weitere 3 Monate — bis Juli dieses Jahres — an der physiologischen Abtheilung des pathologischen Instituts derselben Anstalt.